

生血糖浆治疗慢性再生障碍性贫血的临床与实验研究

柯微君 王 丽 周杰超 赵佳珍 张锁雅

白 焰 白焕炳 王五明 齐 京

内容提要 采用健脾补肾中药为主制成的生血糖浆治疗慢性再生障碍性贫血患者 115 例。中药组 67 例, 经过平均 20 个月治疗, 总有效率 97.0%; 中西药组 48 例, 经过平均 17.5 个月治疗, 总有效率 95.8%, 两组总有效率比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。动物实验研究表明, 生血糖浆有明显提高小鼠损伤骨髓造血干、祖细胞增殖的作用。

关键词 慢性再生障碍性贫血 生血糖浆 造血干细胞 粒单系祖细胞 红系祖细胞 巨核系祖细胞

Clinical and Experimental Study of Shengxue Syrup in Treating Chronic Aplastic Anemia KE Wei-jun, WANG Li, ZHOU Jie-chao, et al *Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100010)*

The Shengxue Syrup (SXS) composed of Chinese medicinal herbs for invigorating the function of Spleen and resplenishing the Kidney was used in treating 115 chronic aplastic anemia patients. The SXS group consisted of 67 patients. After the median 20 months treatment the total effective rate (TER) was 97.0%. The other group was SXS+testosterone group consisted of 48 patients. After median 17.5 month treatment the TER was 95.8%. The difference of TER between two groups was insignificant. The result of animal experiment showed that SXS could markedly enhance the hematopoietic stem cells as well as progenitor cells proliferation of bone marrow in mice.

Key words chronic aplastic anemia, Shengxue Syrup, hematopoietic stem cell, progenitor cells of granulocyte and monocytic series, progenitor cells of erythrocyte series, progenitor cells of macrocytic series

自 1986 年以来, 我们用健脾补肾中药为主制成生血糖浆治疗 115 例慢性再生障碍性贫血(简称再障)患者, 取得了较好疗效。为探讨其疗效机理, 还进行了动物实验, 现报告如下。

临床观察

1 临床资料 全部患者均符合 1987 年全国再障会议(宝鸡)再障诊断标准^①。根据患者就诊前的治疗情况分成单纯中药组(中药组)和中药加雄性素组(中西药组)。中药组 67 例,

男 38 例, 女 29 例; 年龄 6~60 岁, 平均 31 岁; 病程 2 个月~10 年, 平均 3 年; 有明确诱因者 52 例(其中氯霉素、合霉素引起者 19 例, 解热镇痛药引起者 8 例, 苯接触者 10 例, 肝炎后 9 例, 抗结核药引起者 4 例, 苯妥英钠和氯丙嗪引起者各 1 例); 已用雄性素治疗 0.5 年以上无效或疗效不满意而来本院, 就诊时已经停药者 51 例; 16 例既往无用雄性素治疗史; 中医分型属于脾肾阳虚型 26 例, 阴阳两虚型 41 例; 骨髓检查见增生不良 60 例(其中重度低下 3 例), 增生活跃 7 例。中西药组 48 例, 男 16 例, 女 32 例; 年龄 13~60 岁, 平均 33 岁; 病程 1 个月~18 年, 平均 3.7

年;有明确诱因者 33 例(其中氯霉素、合霉素引起者 16 例,解热镇痛药引起者 6 例,苯接触者 5 例,抗结核药引起者 3 例,肝炎后 1 例,大量敌敌畏及放射线接触者各 1 例);就诊时均已用雄性素治疗无效或疗效不满意,但未停药;中医分型属脾肾阳虚型 16 例,阴阳两虚型 32 例;骨髓检查见增生不良 39 例(重度低下 5 例),增生活跃 9 例。

2 治疗方法 生血糖浆由黄芪、当归、锁阳、枸杞子、鹿茸、龟版、丹皮、三七粉、炙甘草等药物组成,由本院中药制剂室研制提供,每毫升含生药 1.615 g。中药组患者单用生血糖浆治疗,每次 50~75 ml,每日 2 次,6 个月为 1 个疗程,治疗 3~4 个疗程。如患者出现口咽干燥,手足心热,甚或衄血、便干等阴虚症状明显时,则在服生血糖浆同时,加用滋阴凉血汤剂(如生地、白芍、龟版、小蓟、茜草等),每日 1 剂,分 2 次服用。中西药组除用生血糖浆(剂量、服法及疗程均同中药组)外,仍继续用原雄性素治疗,其中 29 例口服康力龙 6~12 mg/d,维持 6~12 个月;3 例肌肉注射丙酸睾丸酮(丙睾)100 mg,每日或隔日 1 次,用 6~9 个月;16 例康力龙与丙睾联合应用,其中 1 例配合士的宁,1 例配合一叶秋碱治疗,维持 6~12 个月(士的宁、一叶秋碱仅用 3~4 个月)。

3 结果 115 例再障患者按照 1987 年全国再障会议(宝鸡)制定的疗效标准^②。中药组 67 例,基本治愈 16 例(23.8%),缓解 34 例(50.7%),明显进步 15 例(22.4%),无效 2 例(3.0%),总有效率 97.0%;中西药组 48 例,基本治愈 9 例(18.7%),缓解 23 例(48.0%),明显进步 14 例(29.2%),无效 2 例(4.2%),总有效率 95.8%,两组总有效率比较无显著性差异($P>0.05$)。疗程:中药组为 20.27 ± 17.65 个月,中西药组为 17.58 ± 15.20 个月。

3.1 两组治疗前后血象比较 见表 1。治疗前中药组 Hb、BPC 高于中西药组,两组比较有显著性差异($P<0.001$ 和 $P<$

0.05);治疗前 WBC 两组比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后两组在提高 Hb 与 WBC 的幅度上无显著性差异($P>0.05$),而在提高 BPC 的幅度上,中药组优于中西药组($P<0.001$)。

表 1 两组治疗前后血象比较 ($\bar{x}\pm S$)

组 别	Hb (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	BPC ($\times 10^9/L$)
中 药 治前	7.4 $\pm$ 2.7	3.7 $\pm$ 1.3	34.9 $\pm$ 24.4
(67) 治后	11.4 $\pm$ 2.5*	5.4 $\pm$ 1.9*	88.6 $\pm$ 49.8* Δ
中西药 治前	5.8 $\pm$ 2.3	3.6 $\pm$ 1.3	27.7 $\pm$ 17.7
(48) 治后	10.3 $\pm$ 2.3*	5.1 $\pm$ 1.6*	55.8 $\pm$ 36.5*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.001$;与中西药组治疗后比较, $\Delta P<0.001$;()内为例数

3.2 两组患者骨髓恢复情况 115 例再障患者中,治疗后接受骨髓复查者 61 例,其中中药组 29 例中,骨髓增生程度提高 I 级者 26 例,提高 II 级者 2 例,无显著变化者 1 例;中西药组 32 例中,骨髓增生程度提高 I 级者 23 例,提高 II 级者 5 例,提高 III 级者 1 例,无显著变化者 3 例。

实 验 研 究

1 材料

1.1 动物 NIH 小鼠,体重 26~30 g,雌性,由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供。

1.2 药物 生血糖浆浸膏(其药物成分与生血糖浆相同,为不含糖剂型,以提高生药含量,保证动物灌胃药量),全方以 5 倍量常水煮提两次,浓缩至每毫升浸膏内含生药 2.5 g(由本院中药制剂室提供)。动物按 17.2 g/kg 体重灌胃,此剂量约为临床用量的 5 倍。

2 方法与结果

2.1 生血糖浆对环磷酰胺(cy)处理小鼠骨髓造血干、祖细胞的影响 取小鼠 18 只,随机分为正常对照组(正常组)、对照组、生血糖浆组(中药组),每组 6 只,除正常组外,其余两组腹腔注射 cy 50 mg/kg,隔日 1 次,共 8 次。于第 1 次给予 cy 后当日灌胃给药,正常组及对照组灌服蒸馏水 10 ml/kg,中药组灌服生血糖浆浸膏 17.2 g/kg,每日 1 次,连

续 3 周, 末次给药后翌日处死小鼠, 按常规方法取小鼠股骨, 冲洗股骨髓, 然后做粒单系祖细胞(CFU-GM)、红系祖细胞(CFU-E, BFU-E)、巨核系祖细胞(CFU-MEg)及造血

干细胞(CFU-Mix)细胞培养等项目检测。结果显示, 生血糖浆有全面提高 cy 所致小鼠急性损伤骨髓的造血干、祖细胞的增殖作用(P 均 <0.01), 见表 2。

表 2 生血糖浆对小鼠 cy 急性损伤骨髓的造血干细胞、祖细胞的影响 ($\times 10^3/L$, $\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	CFU-GM	CFU-E	BFU-E	CFU-MEg	CFU-Mix
正常	6	118.6 $\pm$ 12.4*	92.3 $\pm$ 11.7*	53.3 $\pm$ 6.9*	4.7 $\pm$ 0.8*	7.0 $\pm$ 2.6*
对照	6	19.3 $\pm$ 9.7	32.7 $\pm$ 7.0	19.0 $\pm$ 8.7	0.8 $\pm$ 0.7	0.4 $\pm$ 0.6
中药	6	50.6 $\pm$ 9.1*	70.8 $\pm$ 17.9*	51.3 $\pm$ 2.1*	4.0 $\pm$ 0.9*	4.3 $\pm$ 1.2*

注: 与对照组比较, * $P<0.01$

2.2 生血糖浆对 ^{60}Co 照射小鼠骨髓造血干、祖细胞的影响 实验分组同上, 对照组与中药组照射 ^{60}Co 300 rad(1次)后, 于当日灌胃给药。分组给药方法、剂量, 小鼠骨髓冲洗

的处理及骨髓细胞培养等检测项目同上。结果显示, 生血糖浆有提高 ^{60}Co 照射小鼠急性损伤骨髓的造血干细胞、祖细胞的增殖作用(P 均 <0.01), 见表 3。

表 3 生血糖浆对 ^{60}Co 造成小鼠急性损伤骨髓的造血干细胞、祖细胞的影响 ($\times 10^3/L$, $\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	CFU-GM	CFU-E	BFU-E	CFU-MEg	CFU-Mix
正常	6	160.6 $\pm$ 79.8*	98.3 $\pm$ 13.8*	49.4 $\pm$ 10.3*	4.5 $\pm$ 0.9*	5.0 $\pm$ 1.0*
对照	6	68.3 $\pm$ 44.5	46.3 $\pm$ 13.6	20.8 $\pm$ 11.7	0.6 $\pm$ 0.7	2.0 $\pm$ 0
中药	6	149.3 $\pm$ 45.9*	81.4 $\pm$ 17.6*	52.2 $\pm$ 15.0*	3.4 $\pm$ 0.9*	4.7 $\pm$ 1.2*

注: 与对照组比较, * $P<0.01$

讨 论

再障是骨髓衰竭为特征的综合征, 多涉及骨髓造血干细胞受损。周霭祥研究中医补肾方能促进小鼠骨髓造血干细胞的增殖分化^[3]。我们用脾肾双补法治疗再障, 疗效优于单纯补肾法。动物实验亦提示生血糖浆(健脾补肾)能促进造血干细胞、祖细胞的增殖作用, 能促进骨髓恢复造血。该药既补阴又补阳, 既补肾又补脾, 还配以丹皮、三七凉血活血, 促使阳生阴长, 脾肾气复, 阴火自清, 气血自复, 有利于造血功能恢复和疾病向愈。中药组再障患者, 其血小板升高幅度较大, 这也是该组治愈缓解率较高的原因之一, 其机理尚未完全明确。但中药组疗程较长, 年轻女性患者往往因为血小板过低而致月经淋漓不止, 直接影响全血细胞的恢复, 应用丙睾等雄性素后可以明显控制月经量, 有利于血象的改善。但是, 雄性素有一

定毒副作用, 不宜长期使用。中西药组患者来诊时大多数用雄性素治疗 0.5 年以上疗效不佳, 加用中药后血象逐步上升, 可见中西医结合治疗可以提高疗效。坚持长期治疗是使再障患者达到治愈的重要环节。从以上病例中达到临床基本治愈者, 骨髓增生程度由低转至活跃时, 巨核系统仍未恢复, 仅见 0~2 个产板巨核或颗粒巨核, 继续中药治疗 1~3 年, 骨髓巨核细胞才恢复正常。

(对我院中药制剂室李荫芝、李卫敏等同志在研制中药过程中所做的工作, 谨谢)

参 考 文 献

1. 再生障碍性贫血诊断标准. 中华血液学杂志 1987; 8(8): 封四.
2. 再生障碍性贫血疗效标准. 中华血液学杂志 1987; 8(8): 468.
3. 周霭祥. 大菟丝子饮为主补益中药治疗慢性再生障碍性贫血 169 例的临床观察和实验研究. 中华血液学杂志 1986; 7(8): 492—494.

(收稿: 1995-11-27 修回: 1996-07-24)